

有害性評価書

Ver. 1.0

No.107

1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン

(別名 ヘキサメチレンテトラミン)

1,3,5,7-Tetraazatricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decane

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-198

CAS 登録番号：100-97-0

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

目 次

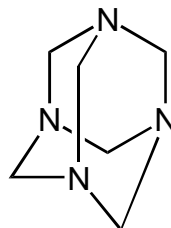
1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号.....	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号.....	1
1.4 CAS 登録番号	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状.....	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等.....	2
4.2 用途情報	3
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 環境媒体別排出量の推定	5
4.5 排出シナリオ.....	5
5. 環境中運命	6
5.1 大気中での安定性.....	6
5.2 水中での安定性.....	6
5.2.1 非生物的分解性.....	6
5.2.2 生分解性.....	6
5.2.3 下水処理による除去.....	7
5.3 環境水中での動態.....	7
5.4 生物濃縮性	7

6. 環境中の生物への影響.....	7
6.1 水生生物に対する影響.....	7
6.1.1 微生物に対する毒性.....	7
6.1.2 藻類に対する毒性.....	8
6.1.3 無脊椎動物に対する毒性.....	8
6.1.4 魚類に対する毒性.....	9
6.1.5 その他の水生生物に対する毒性.....	10
6.2 陸生生物に対する影響.....	10
6.2.1 微生物に対する毒性.....	10
6.2.2 植物に対する毒性.....	10
6.2.3 動物に対する毒性.....	10
6.3 環境中の生物への影響 (まとめ).....	10
7. ヒト健康への影響.....	11
7.1 生体内運命.....	11
7.2 疫学調査及び事例.....	11
7.3 実験動物に対する毒性.....	14
7.3.1 急性毒性.....	14
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	14
7.3.3 感作性.....	15
7.3.4 反復投与毒性.....	15
7.3.5 生殖・発生毒性.....	17
7.3.6 遺伝毒性.....	19
7.3.7 発がん性.....	22
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	24
文 献.....	26
有害性評価実施機関名, 有害性評価責任者及び担当者一覧.....	31
有害性評価書外部レビュー一覧.....	31

1. 化学物質の同定情報

本評価書では物質名としてヘキサメチレンテトラミンを用いる。

- 1.1 物質名 : 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン
- 1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 5-1155
- 1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-198
- 1.4 CAS登録番号 : 100-97-0
- 1.5 構造式



- 1.6 分子式 : C₆H₁₂N₄
- 1.7 分子量 : 140.19

2. 一般情報

2.1 別名

ヘキサメチレンテトラミン、ヘキサミン、メテナミン、シスタミン、シストゲン、ヘキサメチレンアミン

2.2 純度

99.5 %以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.3 不純物

特になし (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構, 2004)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

労働安全衛生法：変異原性が認められた既存化学物質

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類 (溶液)

船舶安全法：可燃性物質

航空法：可燃性固体

3. 物理化学的性状

外観	: 無色固体	(Merck, 2001)
融点	: 約 263°C(昇華点)	(Merck, 2001)
沸点	: なし	(Merck, 2001)
引火点	: 250°C(密閉式)	(IPCS, 2002)
発火点	: 390°C	(IPCS, 2002)
爆発限界	: データなし	
比重	: 1.331	(Merck, 2001)
蒸気密度	: 4.83 (空気 = 1、計算値)	
蒸気圧	: 0.35 Pa (20°C)	(Verschueren, 2001)
分配係数	: オクタン-1/水分配係数 log Kow = -4.15 (推定値)	(SRC:KowWin, 2004)
解離定数	: 解離基なし	
スペクトル	: 主要マススペクトルフラグメント m/z 42 (基準ピーク = 1.0)、140 (0.40)、112 (0.08)、84 (0.09) (NIST, 1998)	
吸脱着性	: 土壌吸着係数 Koc = 55 (推定値)	(SRC:PcKocWin, 2004)
溶解性	: 水 : 895 g/L (20°C) クロロホルム : 134 g/kg (20°C)、メタノール : 72.5 g/kg (20°C) エタノール : 28.9 g/kg (20°C)、アセトン : 6.5 g/kg (20°C) ベンゼン : 2.3 g/kg (20°C)、キシレン : 1.4 g/kg (20°C) (Merck, 2001)	(Verschueren, 2001)
ヘンリー定数	: 1.66×10^{-4} Pa·m ³ /mol (1.64×10^{-9} atm·m ³ /mol) (25°C、測定値)	(SRC:HenryWin, 2004)
換算係数	: (気相、20°C) 1 ppm = 5.83 mg/m ³ 、1 mg/m ³ = 0.171 ppm (計算値)	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

ヘキサメチレンテトラミンの 2001 年度の製造・輸入量は 1,000~10,000 トンの範囲となっている (経済産業省, 2003)。

また、1998 年から 2002 年までの 5 年間の国内供給量は表 4-1 の通りである。ヘキサメチレンテトラミンの国内供給量は 1998 年以降、減少傾向にある。この原因はヘキサメチレンテトラミンの使用事業者が、中国他、アジア諸国へと海外移転しているためである (製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-1 ヘキサメチレンテトラミンの国内供給量 (トン)

年	1998	1999	2000	2001	2002
国内供給量	10,000	9,500	8,200	6,100	6,000

(製品評価技術基盤機構, 2004)

4.2 用途情報

ヘキサメチレンテトラミンの用途及びその使用割合は表 4-2 の通りである (化学工業日報社, 2003)。

ヘキサメチレンテトラミンは、コーテッドサンド (ヘキサメチレンテトラミンと砂を混ぜ、硬化した鋳物用の砂) として 40% 使用され、フェノール樹脂の硬化促進剤 30%、ゴム加硫促進剤 5%、その他 25% となっている。その他としては、合成樹脂の発泡剤、ホスゲンの吸収剤、医薬品原料、火薬類、農薬 (殺菌剤の一成分) といった用途での使用が挙げられる。

表 4-2 ヘキサメチレンテトラミンの用途別使用量の割合

用途	割合 (%)
コーテッドサンド (鋳物砂)	40
フェノール樹脂硬化促進剤	30
ゴム加硫促進剤	5
その他	25
合計	100

(化学工業日報社, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 14 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2004a) (以下、2002 年度 PRTR データ) によると、ヘキサメチレンテトラミンは 1 年間に全国合計で届出事業者から大気へ 42 トン、公共用水域へ 1 トン、土壌へ 3 kg 排出され、廃棄物として 233 トン、下水道に 9 kg 移動している。また届出外排出量としては、非対象業種から 68 トン、家庭から 78 kg の排出量が推計されている。対象業種の届出外事業者、移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2002 年度 PRTR データに基づき、ヘキサメチレンテトラミンの届出対象業種別の排出量と移動量を表 4-3 に示した (経済産業省, 環境省, 2004a,b)。

届出対象業種からのヘキサメチレンテトラミンの排出量のうち、66% が鉄鋼業からの大気への排出である。また、環境への排出量より、むしろ廃棄物としての移動量のほうが多い。

表 4-3 ヘキサメチレンテトラミンの届出対象業種別の排出量及び移動量
(2002年度実績)(トン/年)

業種名	届出					排出量合計	
	排出量			移動量		排出計 ¹⁾	割合 (%)
	大気	公共用水域	土壌	廃棄物	下水道		
鉄鋼業	28	0	0	0	0	28	66
窯業・土石製品 製造業	12	0	0	9	0	12	28
電気機械器具 製造業	2	0	0	8	0	2	4
化学工業	<0.5	1	0	19	<0.5	1	2
プラスチック 製品製造業	<0.5	<0.5	0	42	<0.5	<0.5	0
輸送用機械器具 製造業	<0.5	0	0	151	0	<0.5	0
ゴム製品製造業	0	0	<0.5	3	0	<0.5	0
洗濯業	0	0	0	<0.5	0	0	0
石油製品・石炭 製品製造業	0	0	0	<0.5	0	0	0
合計 ¹⁾	42	1	<0.5	233	<0.5	42	100

(経済産業省, 環境省, 2004a,b)

1) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

0.5 トン未満の排出量及び移動量はすべて「<0.5」と表記した。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

「平成 14 年度届出外排出量の推計方法等」によるヘキサメチレンテトラミンの非対象業種、家庭からの排出量を表 4-4 に示した (経済産業省, 環境省, 2004b)。

ヘキサメチレンテトラミンは、非対象業種の事業者から農薬 (補助剤) として環境中へ 68 トンの排出量があると推計されている (経済産業省, 環境省, 2004b)。また、家庭からの排出については、農薬 (殺菌剤) として環境中へ 78 kg の排出量が推計されている (経済産業省, 環境省, 2004b)。

表 4-4 ヘキサメチレンテトラミンの非対象業種、家庭からの排出量
(2002年度実績)(トン/年)

排出区分		排出量 (推計)
非対象業種	農薬 (補助剤)	68
家庭	農薬 (殺菌剤)	<0.5
合計		68

(経済産業省, 環境省, 2004b)

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

ヘキサメチレンテトラミンについて、世界保健機関/世界食糧農業機関による食品添加物合同専門家会議 (Joint Expert Committee on Food Additives: JECFA)では、1973年に食品添加物として評価を行っており食品添加物として認めている (JECFA, 1973)。我が国では、食品衛生法により食品添加物としての使用は認められていない。また調査した範囲でも、食品に関連するような用途情報は得られなかった。

4.4 環境媒体別排出量の推定

各排出源におけるヘキサメチレンテトラミンの環境媒体別排出量を表 4-5 に整理した (製品評価技術基盤機構, 2005)。

その際、2002年度 PRTR データに基づく非対象業種及び家庭で使用される農薬からの排出量については、農薬が土壌に散布すると考え、すべて土壌への排出と仮定した。

以上のことから、ヘキサメチレンテトラミンは、1年間に全国で、大気へ42トン、水域へ1トン、土壌へ68トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

表 4-5 ヘキサメチレンテトラミンの環境媒体別排出量 (2002年度実績)(トン/年)

排出区分		大気	公共用水域	土壌
対象業種届出		42	1	<0.5
非対象業種 ¹⁾	農薬 (補助剤)	0	0	68
家庭 ¹⁾	農薬 (殺菌剤)	0	0	<0.5
合計		42	1	68

(製品評価技術基盤機構, 2005)

1) 大気、水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。

0.5 トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

また、水域への排出量のうち、届出排出量については排水の放流先が河川と届け出られている排出を河川への排出とし (経済産業省, 2004)、届出外排出量についてはすべて河川への排出と仮定すると、河川への排出量は1トンとなる。

4.5 排出シナリオ

日本化学工業協会によると、2002年におけるヘキサメチレンテトラミンの製造段階での排出量は、水域へ1トンと報告されている (日本化学工業協会, 2003)。この調査は、日本化学工業協会加盟企業のうち、化学工業製品を製造・使用していると考えられる企業を対象として実施しており、環境への排出量、移動量が、製造段階と使用段階とに分けて把握されている。

また、ヘキサメチレンテトラミンの使用段階での排出については、コーテッドサンド (鋳物砂) 等に用いられているという用途情報及び2002年度 PRTR データ等から判断して、主として鋳物の加熱処理時の大気への排出、農薬としての土壌への排出が考えられる。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OH ラジカルとの反応性

対流圏大気中では、ヘキサメチレンテトラミンと OH ラジカルとの反応速度定数は 5.09×10^{-10} cm³/分子/秒 (25°C、推定値) である (SRC:AopWin, 2004)。OH ラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 分子/cm³ とした時の半減期は 0.4~0.8 時間と計算される。

b. オゾンとの反応性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンとオゾンとの反応性に関する報告は得られていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンと硝酸ラジカルとの反応性に関する報告は得られていない。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

ヘキサメチレンテトラミンの 37.5°C における加水分解半減期は、pH 2 では 1.6 時間、pH 5.8 では 13.8 時間と報告されている。これより、ヘキサメチレンテトラミンの 30°C における加水分解半減期は、pH 7 では 160 日と推定された (Painter and King, 1986)。ヘキサメチレンテトラミンの加水分解生成物は、アンモニアとホルムアルデヒドが報告されている (Bodik et al., 1991; Painter and King, 1986)。

5.2.2 生分解性

ヘキサメチレンテトラミンは、化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 30 mg/L、活性汚泥濃度 100 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 22% であるが、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率が 45% であること、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 測定での分解率が 48% であることなどから、総合的に考えて良分解性と判定されている (通商産業省, 1979)。

ヘキサメチレンテトラミンは、ISO/DIS 7827 に基づく全有機炭素 (DOC) die-away 試験では、被験物質濃度 15 mg DOC/L、排水 100 mL/L、試験期間 4 週間の条件において、DOC 測定での分解率は 62% であった (Painter and King, 1986)。また、半連続式活性汚泥装置を用いた実験では、5、10、15、20、30、50 日後に、それぞれ 1.1、18.2、25.5、33.6、41.3、52.5% のヘキサメチレンテトラミンが分解されたとの報告がある (Bodik et al., 1991)。

以上のことから、ヘキサメチレンテトラミンは、好氣的条件下では生分解されると推定される。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

5.2.3 下水処理による除去

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの下水処理による除去に関する報告は得られていない。

5.3 環境水中での動態

ヘキサメチレンテトラミンの蒸気圧は 0.35 Pa (20°C)、水に対する溶解度は 895 g/L (20°C)、ヘンリー定数は 1.66×10^{-4} Pa·m³/mol (25°C) (3章参照) であるので、水中から大気中への揮散性は低いと推定される。ヘキサメチレンテトラミンの土壌吸着係数 (K_{oc}) の値は 55 (3章参照) であるので、水中の懸濁物質及び底質には吸着され難いと推定される。

以上のこと及び 5.2 の結果より、環境水中にヘキサメチレンテトラミンが排出された場合は、生分解及び加水分解により除去されると推定される。

5.4 生物濃縮性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの生物濃縮係数 (BCF) の測定値に関する報告は得られていない。しかし、ヘキサメチレンテトラミンの BCF はオクタノール/水分配係数 (log K_{ow}) の値 -4.15 (3章参照) から 3.2 と計算されており (SRC: BcfWin, 2004)、水生生物への濃縮性は低いと推定される。

6. 環境中の生物への影響

6.1 水生生物に対する影響

6.1.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの微生物に関する試験報告は得られていない。

6.1.2 藻類に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの藻類に対する毒性試験結果を表 6-1 に示す。

淡水緑藻のセテナストラムを用いた生長阻害試験について報告されており、72 時間 EC₅₀ は 100 mg/L 超 (バイオマス及び生長速度) であり、NOEC は 100 mg/L 以上 (バイオマス及び生長速度) であった (環境省, 2003a)。また、14 日間の生長阻害に関する NOEC は 1,500 mg/L であったが、この試験では試験液中に懸濁粒子がみられ、これらの粒子も藻類の細胞数として計数され、試験結果に影響を及ぼした可能性があるとしている (Walton and Davis, 1980)。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの海産種に関する試験報告は得られていない。

表 6-1 ヘキサメチレンテトラミンの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献	
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.9	72 時間 EC ₅₀	生長阻害		環境省, 2003a
		23.0	24-48 時間 EC ₅₀	バイオマス	>100	
			24-72 時間 EC ₅₀	生長速度	>100	
			0-72 時間 EC ₅₀ ²⁾	生長速度	>100	
			72 時間 NOEC	バイオマス	≧100	
			24-48 時間 NOEC	生長速度	≧100	
			24-72 時間 NOEC	生長速度	≧100	
			0-72 時間 NOEC ²⁾	生長速度	≧100	
					(a, n)	
	U.S. EPA 止水	24- 25	14 日間 NOEC	生長阻害 生長速度	1,500 (n)	Walton & Davis, 1980

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったため設定濃度により表示、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*、2) 文献をもとに再計算した値

6.1.3 無脊椎動物に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 6-2 に示す。

無脊椎動物に対する急性毒性については、淡水種としてオオミジンコを用いた報告があり、48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) は 104 mg/L 超 (環境省, 2003b) 及び 36,000 mg/L であった (Walton and Davis, 1980)。海産種では、ソコミジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 92,500 mg/L であった (Linden et al., 1979)。

長期毒性としてオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC が 99.1 mg/L 以上であった (環境省, 2003c)。

表 6-2 ヘキサメチレンテトラミンの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、 オキシノコ)	生後 24 時間 以内	OECD 202 GLP 半止水 密閉	19.9- 20.5	260-265	8.2- 8.4	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 48 時間 NOEC 遊泳阻害	>104 >104 ≥104 (m)	環境省, 2003b
		OECD 211 GLP 半止水 密閉	19.7- 20.4	250-270	7.5- 8.3	21 日間 LC ₅₀ 21 日間 EC ₅₀ 21 日間 NOEC 繁殖	>99.1 >99.1 ≥99.1 (m)	
	1-3 日齢	ASTM ¹⁾ 止水	20	99	7.8	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	44,000 36,000 (n)	Walton & Davis, 1980
海水								
<i>Nitocra spinipes</i> (甲殻類、ソコミ ノコ目の一種)	0.6-0.8 mm 成体	止水	10	塩分濃度: 7 ‰	7.8	96 時間 LC ₅₀	92,500 (n)	Linden et al., 1979

ND: データなし、(m):測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン

6.1.4 魚類に対する毒性

ヘキサメチレンテトラミンの魚類に対する毒性試験結果を表 6-3 に示す。

淡水魚の急性毒性として、ファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ は 49,800 mg/L であった (Geiger et al., 1988)。この試験は流水式で実施され、結果の算出も測定濃度が用いられている。また、メダカに対する 96 時間 LC₅₀ は 101 mg/L 超であった (環境省, 2003d)。

海水魚の急性毒性についてはシープスヘッドミノー、カワムツに対する 96 時間 LC₅₀ がそれぞれ 49,000 mg/L 及び 10,000 mg/L 超であった (Linden et al., 1979; Walton and Davis, 1980)。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

表 6-3 ヘキサメチレンテトラミンの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド ミノー)	11.8 mm 0.096 g 33 日齢	U.S. EPA 流水	25.2	44.9	7.8	96 時間 LC ₅₀	49,800 (m)	Geiger et al., 1988
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.4 cm 0.22 g	OECD 203 GLP 半止水 密閉	23.5- 24.4	73	7.5- 8.1	96 時間 LC ₅₀	>101 (m)	環境省, 2003d

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
海水								
<i>Cyprinodon variegatus</i> (シープスヘッドミ ノ)	ND	止水	ND	塩分濃度: 20.5 ‰	7.7	96 時間 LC ₅₀	49,000 (n)	Walton & Davis, 1980
<i>Alburnus alburnus</i> (カラムリ)	約 8cm	止水 閉鎖系	10	塩分濃度: 7 ‰	7.8	96 時間 LC ₅₀	> 10,000 (n)	Linden et al., 1979

ND: データなし、(m): 測定濃度、(n): 設定濃度、密閉: 試験容器上端まで試験液を満たしてヘッドスペースはない状態、閉鎖系: 試験容器や水槽にフタ等をしているが、ヘッドスペースはある状態

6.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンのその他の水生生物（両生類等）に関する試験報告は得られていない。

6.2 陸生生物に対する影響

6.2.1 微生物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの微生物（土壌中の細菌や菌類）に関する試験報告は得られていない。

6.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの植物に関する試験報告は得られていない。

6.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの動物に関する試験報告は得られていない。

6.3 環境中の生物への影響（まとめ）

ヘキサメチレンテトラミンの環境中の生物に対する毒性影響については、致死、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの陸生生物に関する試験報告は得られていない。

淡水緑藻のセレナストラムを用いた生長阻害試験について報告されており、72 時間 EC₅₀ は 100 mg/L 超（バイオマス及び生長速度）であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、NOEC は 100 mg/L 以上（バイオマス及び生長速度）であった

甲殻類の急性毒性については、オオミジンコに対する 48 時間 EC₅₀（遊泳阻害）が 36,000 mg/L であり、GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。

海産種では、ソコムジンコ目の一種 (*Nitocra spinipes*) に対する 96 時間 LC₅₀ が 92,500 mg/L であった。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

魚類に対する急性毒性については、淡水魚のファットヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 49,800 mg/L、海水魚のシープスヘッドミノーに対する 96 時間 LC₅₀ が 49,000 mg/L であり、GHS

急性毒性有害性区分に該当しない。調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの長期毒性に関する試験報告は得られていない。

以上から、ヘキサメチレンテトラミンの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性を示す可能性は小さいと判断される。長期毒性についての NOEC は、藻類では 100 mg/L 以上、甲殻類では 99.1 mg/L 以上である。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、甲殻類であるオオミジンコの繁殖を指標とした 21 日間 NOEC の 99.1 mg/L 以上である。

7. ヒト健康への影響

7.1 生体内運命

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの生体内運命に関する試験報告は少ない。

ヘキサメチレンテトラミンは大部分が腸管から速やかに吸収され、投与数分後から尿中に未変化体が排泄され始め、約 1~3 時間で尿中濃度は最高に達する。未変化体が完全に排泄されるには 24 時間を要する (CIR, 1992; 後藤ら, 1991)。また、ヘキサメチレンテトラミンは羊水中及び母乳中에서도検出されたことから、胎盤通過性及び乳汁移行性を有する (CIR, 1992)と報告されているが、具体的な実験データについて記載されていないため、動物種等を含めた実験条件は不明である。

ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトに経口投与した場合、約 10~30%が胃の中で加水分解を受け、ホルムアルデヒドを生じる。酸性尿中ではホルムアルデヒドとアンモニアに分解される。この加水分解は、弱酸性で速やかに起こる (CIR, 1992)。また、ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトの皮膚表面においても酸性の汗 (acidic sweat)と反応して、ギ酸を生成すると考えられている (Dreyfors et al., 1989)。

以上、ヘキサメチレンテトラミンの代謝を含む生体内運命に関する全容は明らかでない。

7.2 疫学調査及び事例

ヘキサメチレンテトラミンの疫学調査及び事例を表 7-1 に示す。

a. 急性影響

ヘキサメチレンテトラミンは、ヒトで皮膚刺激性を示したとする報告 (後藤ら, 1991)があるが、具体的な暴露状況は不明である。

b. 慢性影響

混合暴露の事例であるが、ヘキサメチレンテトラミンとレゾルシノールに暴露されたゴム工場の労働者に、そう痒、発疹、胸部締めつけ感、眼の灼熱感、鼻水、持続性の咳及び喀痰がみられたとする報告がある (Gamble et al., 1976)。しかし、混合暴露であり、ヘキサメチレンテトラミンの影響とは特定できない。

オーストラリアの鋳物工場で、特に鋳型シェルの処理に用いたフェノール・ホルムアルデヒド樹脂及びヘキサメチレンテトラミンに暴露された作業員(23人)の調査で、ぜい鳴、咳、痰、

鼻腔及び眼の炎症がみられた (Low and Mitchell, 1985)。

エチレンジアミンに対し皮膚感作性を示す患者 32 名に、ヘキサメチレンテトラミンのパッチテストを行ったところ、1 名に陽性反応がみられた (Balato et al., 1986)。しかし、この 32 名の患者がどのような経緯でエチレンジアミンに対して感作性を有するようになったかは、原著に記載がないため、不明である。

鋳物の芯型加工に従事する男性患者に、ヘキサメチレンテトラミン又はホルムアルデヒドを被験物質として閉鎖密封法によるパッチテストを行った。この男性は砂、フェノール樹脂、ヘキサメチレンテトラミン及び、潤滑油を含む混合物を取り扱っていたことが原因で、手、首、及び肩に発疹が出るようになった。試験の結果、ヘキサメチレンテトラミンにのみ、紅斑、丘疹を伴う陽性反応がみられた。これらのアレルギー性接触皮膚炎の原因は、分解生成物のホルムアルデヒドによるものではなく、ヘキサメチレンテトラミン自体によるものと考えられている (Hayakawa, 1988)。

セラックニス (タイ・インドが主産地のラックカイガラムシという昆虫の樹脂状分泌液を原料として精製加工した樹脂) 及びラッカー又はプラスチックの製造工場で、加工樹脂の製造及びシンナー塗装に従事していた作業員 7 名に、ヘキサメチレンテトラミンによる皮膚感作の誘発試験 (provocation test) を行った結果、全員が陽性反応を示した。また、これらの作業員にヘキサメチレンテトラミンを含むラッカーを吸入させた結果、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性接触性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎等、アレルギー性疾患の発症がみられた (Gelfond, 1963)。

ゴム工場で働く作業員 60 名に、0.1% ヘキサメチレンテトラミンを含む加熱ゴムを顔及び腕にパッチテストした試験で、皮膚紅斑、そう痒、小水疱、及び水腫を伴う急性皮膚炎がみられた (Cronin, 1924)。

化学工場で働く作業員 17 名と過去に働いていた作業員 2 名に、2% ヘキサメチレンテトラミン水溶液を用いて、皮膚プリックテスト (SPT) 及びパッチテストを手に行った結果、試験当時工場に働いている作業員 17 名には、ヘキサメチレンテトラミンによる感作性はみられなかったが、過去に働いていた作業員 2 名には感作性がみられたため、著者らはヘキサメチレンテトラミンが感作性を有すると考察している (Merget et al., 1999)。

2%のヘキサメチレンテトラミンを含むゴム状のトレイ (rubber tray) を、309 名の背中に貼って、パッチテストをした試験で、陽性反応を示したのは全体の 1.9%であった (Holness and Nethercott, 1997)。

c. 発がん性

米国のオハイオ州にあるゴム工場にヘキサメチレンテトラミンを 5 年間以上取り扱っていた白人男子作業員 13,570 名を対象とし、1940 年から 1976 年まで追跡調査により行われたコホート研究で、確認されたがんの発生は皮膚がん (皮膚がん死亡 12 人、皮膚がんによる死亡期待値 1.9)、脳腫瘍 (8 人、2.0)、悪性リンパ腫 (8 人、3.2)、白血病 (8 人、2.2) であった。発がん率の有意な増加を特定する要因は不明であるが、これらの影響と関係する化学物質の 1 つがヘキサメチレンテトラミンであると著者らは考えている (Monson and Fine, 1978)。

以上より、ヘキサメチレンテトラミンを含む混合物の職業暴露を受けた労働者に対するヘキサメチレンテトラミンのパッチテストの結果は、陽性反応を示したとする複数の報告事例がある。また、紅斑、丘疹、そう痒、じん麻疹、及び水腫等のアレルギー性接触皮膚炎、その他、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎等の診断結果も報告されていることから、ヘキサメチレンテトラミンはヒトに対し、感作性を有すると考える。

表 7-1 ヘキサメチレンテトラミンの疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果		文献
作業者 ゴム工場 52人	ヘキサメチレンテトラミン-レゾルシノールを暴露	そう痒、発疹、胸部締めつけ感、眼の灼熱感、鼻水、持続性の咳、喀痰		Gamble et al., 1976
作業者 オーストラリアの鋳物工場 23人	鋳型シェルでの処理で、フェノール・ホルムアルデヒド樹脂及びヘキサメチレンテトラミンを暴露	ぜい鳴、咳、痰、鼻腔・眼の炎症		Low & Mitchell, 1985
エチレンジアミン感作性患者 32名	パッチテスト ワセリン中にヘキサメチレンテトラミン 1.0%	1名に陽性反応		Balato et al., 1986
鋳物の芯型加工の作業者 男性 1名 54歳	閉鎖密封法によるパッチテスト ワセリン中にヘキサメチレンテトラミン 1.0%、ホルムアルデヒド 2.0%	ヘキサメチレンテトラミンにのみ、紅斑、丘疹を伴う陽性反応		Hayakawa et al., 1988
作業者 セラックニス及びラッカー、プラスチックの工場 7名 28-68歳	ヘキサメチレンテトラミンを含むラッカーを吸入	皮膚感作の誘発試験：全員が陽性反応 喘息、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎		Gelfond, 1963
作業者 ゴム工場 60名	顔、腕にパッチテスト ヘキサメチレンテトラミン 0.1%を含む加熱されたゴム	暴露部分の皮膚の紅斑、そう痒、小水疱、水腫を伴う急性皮膚炎		Cronin, 1924
作業者(男性) 化学工場 17名 過去に従事していた作業者 2名	手に皮膚プリックテスト (SPT)、パッチテスト ヘキサメチレンテトラミン 2%を含む水溶液 (100 mg/ml 相当)	過去に従事していた作業者 2名の手に刺激性の皮膚炎がみられた。		Mergert et al., 1999
309人	パッチテスト ヘキサメチレンテトラミンを 2%含むゴム状のトレー	陽性反応は全体の 1.9%であった。		Holness & Nethercott, 1997
作業者 ゴム工場 白人男性 13,570人	少なくとも 5年間以上、最長 36年間従事		死亡数 期待値	Monson & Fine, 1978
		皮膚がん	12 1.9	
		脳腫瘍	8 2.0	
		リンパ腺がん	8 3.2	
		白血病	8 2.2	

7.3 実験動物に対する毒性

7.3.1 急性毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する急性毒性試験結果を表 7-2 に示す。

マウスに対する経口投与による LD₅₀ は、1,853 mg/kg であったとする報告 (Vujosevic et al., 1986) がある。

ラットに対する皮下投与による LD₅₀ は 200 mg/kg (Kabara, 1984)、静脈内投与による LD₅₀ は 9,200 mg/kg (Malorny et al., 1966) との報告があった。

調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露による LC₅₀ に関する試験報告は得られていない。

ラット (5 匹/群) に、ヘキサメチレンテトラミン溶液 (濃度不明。1,000 mg/kg、2,000 mg/kg 相当) を単回強制経口投与した試験で、2,000 mg/kg 相当量では死亡例は生じなかった (Kewitz, 1966)。

雌雄のラット (14 匹/群) に、ヘキサメチレンテトラミン 80% 溶液 (1,000 mg/kg 相当) を、単回静脈内投与した試験で、死亡例は生じず、投与による毒性影響はみられなかった (Kewitz, 1966)。

以上、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験の試験報告は少ないが、ラットでの強制経口投与で 2,000 mg/kg 相当まで全例が生存したとの試験報告があることから、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上であると判断する。

表 7-2 ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験結果

	マウス	ラット
経口 LD ₅₀ (mg/kg)	1,853	> 2,000
吸入 LC ₅₀ (ppm)	ND	ND
経皮 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	ND
皮下 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	200
静脈内 LD ₅₀ (mg/kg)	ND	9,200

ND: データなし

7.3.2 刺激性及び腐食性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表 7-3 に示す。

ウサギの皮膚にヘキサメチレンテトラミン 0.5 mL (溶媒不明) を 4 時間閉塞適用後、72 時間観察した試験 (OECD テストガイドライン 404 に準拠) で、刺激性はみられなかった (Degussa, 1984a)。しかし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

ウサギの眼にヘキサメチレンテトラミン 0.1 mL (溶媒不明) を点眼後、1、24、72 時間後に観察した試験 (OECD テストガイドライン 405 に準拠) で、刺激性はみられなかった (Degussa, 1984b)。しかし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

以上の試験結果は、未発表論文であるが OECD テストガイドラインに準拠した試験であるこ

とから信頼性があると判断し、ヘキサメチレンテトラミンはウサギの皮膚及び眼に対して、刺激性を示さない。

表 7-3 ヘキサメチレンテトラミンの刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ウサギ	皮膚刺激性 OECD TG404 閉塞適用	4 時間	0.5 mL(溶媒 不明)	皮膚刺激性なし	Degussa, 1984a
ウサギ	眼刺激性 OECD TG405 点眼	単回	0.1 mL(溶媒 不明)	眼刺激性なし	Degussa, 1984b

7.3.3 感作性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する感作性試験結果を表 7-4 に示す。

雌のモルモット (10 匹) を用いたマキシマイゼーション (Maximization) 試験で、10 例のうち 9 例で陽性の反応がみられた (Kallus et al., 1983)。

モルモットを用いたマキシマイゼーション (Maximization) 試験で、20 例のうち 17 例で陽性の反応がみられた (Degussa, 1985)。

以上、ヘキサメチレンテトラミンはモルモットに対して感作性を有する。

表 7-4 ヘキサメチレンテトラミンの感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
モルモット 雌 10 匹	Maximization 法	ND	25%	9/10 例で陽性の反応がみ られた	Kallus et al.,1983
モルモット 20 匹	Maximization 法	ND	ND	17/20 例で陽性の反応が みられた	Degussa, 1985

ND: データなし

7.3.4 反復投与毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 7-5 に示す。

a. 経口投与

マウスにヘキサメチレンテトラミン 5,000 mg/kg/日を含む飼料を 10 日間投与した試験で、影響はみられなかった (Krasovskii and Fridlyland, 1967)。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、40%水溶液 (0、200 mg/kg/日相当 CERL 換算) を 90 日間強制経口投与した試験で、投与群に被毛の黄色化がみられたが、この黄色化は軽度であり、投与期間中は徐々に濃くなったが、投与終了後、2~3 か月後には消失した。また、体重及び器官 (検査した器官名の記述は原著になし) の剖検所見について、対照群との間に有

意な差はみられなかった (Brendel, 1964)。ヘキサメチレンテトラミン及びホルムアルデヒドによってラットの被毛が黄変することが知られている。この被毛の黄色化はロイプロテインからの還元反応によって生成されるキサントプテリンに起因するためと考えられている。ロイプロテインは白色ラットの白い被毛の色素であり、この場合、ヘキサメチレンテトラミンから生成するホルムアルデヒドが還元剤として働くため被毛が黄色化すると考えられる (Brendel, 1964)。

雌雄のWistarラット（最終体重：雄：396 g、雌：259 g）にヘキサメチレンテトラミン 0、0.16 %（雄：0、105 mg/kg/日相当、雌：0、111 mg/kg/日相当 CERI換算）を含む飼料を離乳から生涯暴露した試験で、寿命、死亡率、及び肝臓、腎臓、副腎、性腺の相対重量について、対照群との間に差はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

雌雄のネコにヘキサメチレンテトラミン 0、50,000 ppm (0、1,250 mg/kg/日相当 JECFA 換算)を含む飼料を2年間投与した試験で、摂餌量、体重増加、及び一般状態に変化はみられなかった。また、組織学的変化もみられなかった (Kewitz, 1966)。本報告は未発表論文であるため、組織検査の詳細については不明である。

b. その他

雌雄のWistarラットにヘキサメチレンテトラミン 0、40% (0、200 mg/kg/日相当 CERI換算)を90日間、筋肉内注射で投与した試験で、投与群に被毛の黄色化がみられたが、体重及び器官の剖検所見に変化はみられなかった (Brendel, 1964)。検査した器官については、原著中に記載されていないため、詳細は不明である。

以上より、ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性試験は、1970年代前後に実施されているが、ラットを使った強制経口投与試験、及び混餌試験においても、いずれも1用量の試験に限られており、また、試験条件及びその結果についての詳細が不明のため、信頼性が判断できないことから、これらのデータからNOAELを求めることはできない。

なお、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露試験に関する試験報告は得られていない。

表 7-5 ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス	経口投与 (混餌)	10日間	5,000 mg/kg/日 (対照群設定不明)	影響なし	Krasovskii & Fridlyland, 1967
ラット Wistar 雌雄 10匹/群	強制経口 投与	90日間	0、40% (0、200 mg/kg/日 相当) CERI換算	投与群に被毛の黄色化。体重、 器官の肉眼所見については異常 なし。	Brendel, 1964
ラット Wistar 雌雄 16匹/群 雄:396 g、 雌:259 g (最終体 重)	経口投与 (混餌)	不明(離 乳期～生 涯暴露)	0、0.16% (雄:0、105 mg/kg/日 相当、雌:0、 111 mg/kg/日 相当) CERI換算	寿命、死亡率、器官(肝臓、腎 臓、副腎、性腺)の相対重量に おいて、影響なし。	Natvig et al., 1971

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ネコ 雌雄 雄:2 匹 雌:3 匹	経口投与 (混餌)	2 年間	0、50,000 ppm (0、 1,250 mg/kg/日相当) JECFA 換算	摂餌量、体重増加、一般状態に 影響なし。組織学的変化なし	Kewitz, 1966
ラット Wistar 雌雄 5 匹/群	筋肉注射	90 日間	0、40 % (0、200 mg/kg/日 相当) CERI 換算	投与群に被毛の黄色化。体重、 器官の肉眼所見については異常 なし。	Brendel, 1964

7.3.5 生殖・発生毒性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表7-6に示す。

a. 生殖毒性

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、0.16% (0、100 mg/kg/日相当) を含む飼料を交配前から3か月間投与し、さらにその児動物に生涯与えた試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

雌雄のラットにヘキサメチレンテトラミン 0、20、40、80 mg/kg/日を含む飼料を与え、20 週齢、28 週齢、35 週齢で交配させた生殖毒性試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Berglund, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄のラットにヘキサメチレンテトラミン 0、5、50 mg/kg/日を含む水を5世代にわたって与えた生殖毒性試験で、親動物、児動物共に影響はみられなかった (Malorny, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1% (0、2,500 mg/kg/日相当) を含む水を母動物には交配前2週間から妊娠期間及び授乳期間中も与え、その児動物には生後20週齢まで与えた試験で、母動物で体重減少がみられたが、児動物に影響はみられなかった (Porta et al., 1970)。

b. 発生毒性

Alpk:AP ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1,000mg/kg/日を妊娠7~17日まで強制経口投与し、自然分娩させた試験で、母動物で体重の減少がみられたが、出生児の生存率及び体重に影響はみられなかった (Wickramaratne et al., 1987)。

イヌ (ビーグル、各群9~11匹) にヘキサメチレンテトラミン 0、600、1,250 ppm (0、15、31 mg/kg/日) を含む飼料を、交配後4~56日間与えた試験で、母動物に影響はみられなかったが、1,250 ppm 群の出生児において、生存率のわずかな低下、体重減少がみられたが、これらは有意差のないごく軽微な変化であった。また、内臓及び骨格共に影響はみられなかった (Hurni and Ohder, 1973)。なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は、1,250 ppm 群の出生児において、生存率のわずかな低下、体重減少がみられていることから、NOEL を 600 ppm (15 mg/kg/日相当) としている (JECFA, 1974) 。

親イヌ (雑種) に 0、1,250、1,875 ppm のヘキサメチレンテトラミンを含む飼料を32か月間、出生児に 0、1,250 ppm を含む飼料を22か月間与えた試験で、母動物に影響はみられなかった

が、投与群の出生児 30 例のうちの 66.7%に死産、食殺がみられた。また、出生児 5 例に先天異常がみられた (Kewitz, 1966)。しかし、未発表論文であり、これ以上のデータは不明であるため、本評価書では評価の対象としない。

以上より、生殖毒性試験では、ラットにヘキサメチレンテトラミンを飲水投与した試験で、母動物に体重の減少がみられたが、児動物には影響はみられず、その他の試験で、母動物、児動物共にヘキサメチレンテトラミンによる影響はみられなかった。

発生毒性では、ラットやイヌにヘキサメチレンテトラミンを強制経口または混餌投与した試験があり、イヌで生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形は両動物ともみられていない。

表 7-6 ヘキサメチレンテトラミンの生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献												
ラット Wistar 雌雄 16 匹/群	経口投与 (混餌)	親:交配前から 3 か月間 児:生涯(自然 死するまで) 自然分娩	0、0.16 % (0、100 mg/kg/日 相当)	親動物:影響なし 児動物:影響なし	Natvig et al., 1971												
ラット 雌雄 10 匹/群	経口投与 (混餌)	2 年間	0、20、40、80 mg/kg/日	親動物:影響無し 児動物:影響なし	Berglund, 1966												
ラット 雌雄 媒体対照 群:80 匹、5 mg/kg/ 日:80 匹、 50 mg/kg/ 日:245 匹	経口投与 (飲水)	5 世代試験 (3.5 年)	0、5、50 mg/kg/ 日	親動物:影響なし 児動物:影響なし	Malorny, 1966												
ラット Wistar 雌雄 親:雄 6 匹/ 群、雌 12 匹/群 児 24 匹/群	経口投与 (飲水)	親:交配 2 週間 前から授乳期 間まで 児:20 週齢まで	0、1% (0、2,500 mg/kg/日 相当)	親動物:雄は投与 9 週目まで、雌は 13 週目まで体重減少がみられた 児動物:影響なし	Porta et al., 1970												
ラット Alpk:AP 9 匹/群	強制経口 投与	妊娠:7-17 日目 自然分娩	0、1,000 mg/kg/日	母動物:体重減少 児動物:生存率、体重影響なし	Wickramaratne et al., 1987												
イヌ ビーグル 媒体対照 群:11 匹、 600 ppm 群:9 匹、	経口投与 (混餌)	交配後 4-56 日 目 自然分娩	0、600、1,250 ppm (0、15、31 mg/kg/ 日)	母動物:異常なし。妊娠率も影響なし 児動物: <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>600</td> <td>1,250</td> </tr> <tr> <td>生存児数(匹)</td> <td>56/60</td> <td>48/50</td> <td>46/56</td> </tr> <tr> <td>*平均体重(g)</td> <td>2957</td> <td>2780</td> <td>2698</td> </tr> </table>		0	600	1,250	生存児数(匹)	56/60	48/50	46/56	*平均体重(g)	2957	2780	2698	Hurni & Ohde, 1973 : JECFA, 1974
	0	600	1,250														
生存児数(匹)	56/60	48/50	46/56														
*平均体重(g)	2957	2780	2698														

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
1,250 ppm:10 匹				*生後 8 週目に測定 催奇形性（内臓、骨格）の影響なし JECFA 判断：NOEL 600 ppm (15 mg/kg/日相当)	
イヌ 雑種 雌雄	経口投与 (混餌)	親（雌雄）:32 か月 児:22 か月	親（雌雄）:0、 1,250、1,875 ppm (0、約 94、141 mg/kg/日) 児:0、1,250 ppm	母動物:異常なし 児動物:投与群の出生児 30 例のうち、 66.7%に異常が報告された（死産、食 殺） 5 例が先天異常を持って産まれた	Kewitz, 1966

7.3.6 遺伝毒性

ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性試験結果を表 7-7 に示す。

in vitro

a. 突然変異

ネズミチフス菌（TA98、100、1535、1537、1538 株）を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった（Andrews et al., 1980; Crebelli et al., 1984a,b,1985; Rannug et al., 1980）。

一方、ネズミチフス菌 TA98 の S9 添加の有無にかかわらず、10,000 μ g/plate 以上の濃度で弱い陽性であり、TA100 の S9 添加下で最高用量の 10,000 μ g/plate でのみ弱い陽性を示した（Shimizu et al., 1985）との報告がある。しかし、現在の試験法ガイドラインでは最高用量を 5,000 μ g/plate としていることから、ヘキサメチレンテトラミンが突然変異原性を示すとしても、極めて弱いものと考えられる。

大腸菌（*E.coli*, WP2uvrA 株）を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった（Shimizu et al., 1985）。

また、厚生労働省の委託で行われたネズミチフス菌（TA98、100、1535、1537 株）を用いた変異原性試験では、5,000 mg/plate まで陰性と報告されている（JETOC, 2005）。

b. 染色体異常

ヒトの子宮頸部がん細胞由来である HeLa 細胞を用いた染色体異常試験で、陰性であった。この試験では、 1×10^{-3} mol でのみ陽性であった（Baldermann and Roehrborn, 1967）が、用量相関はみられないため偶発的なものと考え、陰性と判断した。

ヒト白血球を用いた染色体異常試験で、陰性であった（Roehrborn and Vogel, 1967）。

また、厚生労働省の委託事業で行われたチャイニーズハムスター肺（CHL）細胞を用いた染色体異常試験で陽性と報告されている（JETOC, 2005）。なお、厚生労働省は本試験結果を基に「変異原性が認められた既存化学物質」に認定している。

c. DNA 損傷性

枯草菌 (*B.subtilis*, H17/M45 株) を用いた Rec-assay で、S9 の添加の有無にかかわらず、いずれも陽性であった (Ueno and Ishizaki, 1984)。

大腸菌 (*E.coli*, p3478(*pol A*)) を用いた DNA 修復試験で陽性であった (Fluck, 1976)。

d. その他

培養細胞 (BHK-21/c1.13 細胞) を用いた形質転換試験で、S9 添加条件下で陽性であった。著者らは、ホルムアルデヒドに対しても同様の試験を行い、陽性の結果を確認したことから、ヘキサメチレンテトラミンが細胞懸濁培地で加水分解され、ホルムアルデヒドが生成したためと考察している (Plesner and Hansen, 1983)。

in vivo

染色体異常

C3H マウスに経口投与の LD₅₀ (1,853 mg/kg) の 1/3、1/9、1/27 相当量 (約 0、69、206、618 mg/kg 相当) のヘキサメチレンテトラミンを投与した小核試験 (強制経口投与) で陰性であった。また、同用量のヘキサメチレンテトラミンを 5 日間連続投与した小核試験 (強制経口投与) でも陰性であった (Vujosevic et al., 1986)。

ヘキサメチレンテトラミンは *in vitro* で、復帰突然変異試験、染色体異常試験、DNA 損傷試験、細胞形質転換試験が行われており、DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験では陽性の結果が得られているが、復帰突然変異試験では 10,000 μ g/plate 以上の濃度でのみ弱い陽性であった。染色体異常試験の結果は陰性と陽性であった。また、*in vivo* での小核試験は陰性の結果を示している。以上の結果から、ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性の有無は現時点では明確に判断できない。

表 7-7 ヘキサメチレンテトラミンの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献
					-S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	Ames テスト	1,000 μ g/plate	—	—	Andrews et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537	Ames テスト	200-5,000 μ g/plate	—	—	Crebelli et al., 1984a,b, 1985
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	Ames テスト	ND	—	—	Rannug et al., 1980
		ネズミチフス菌 TA98	Ames テスト	5-15,000 μ g/plate	(+) (10,000 μ g/plate 以上で陽性)	(+)	Shimizu et al., 1985

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 -S9 +S9	文献	
		ネズミチフス菌 TA100	Ames テス ト	5-10,000 μ g/plate	- (+) (10,000 μ g/plate の み陽性)		
		ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA1538	Ames テス ト	5-15,000 μ g/plate	- -		
		ネズミチフス菌 TA98、100、 TA1535、TA1537	ND	1.22-5,000 μ g/plate	- -		JETOC, 2005
		大腸菌 WP2uvrA	Bacterial gene mutation assay	5-5,000 μ g/plate	- -		Shimizu et al., 1985
	染色体異常試 験	ヒト HeLa 細胞	ND	1×10^{-5} - $7 \times$ 10^{-2} mol	- (ただし、 1 $\times 10^{-3}$ mol においての み陽性)	Baldermann & Roehrborn, 1967	
		ヒト白血球	ND	ND	-	Roehrborn & Vogel, 1967	
		CHL 細胞	ND	0.60-1.4 mg/ml	+ -	JETOC, 2005	
	DNA 損傷試験	枯草菌 H17 Rec+ 株	Rec-assay	1 mg/disk	+ +	Ueno & Ishizaki, 1984	
		枯草菌 M45 Rec -株	Rec-assay	1 mg/disk	+ +		
		大腸菌(<i>E.coli</i> , p3478 (<i>pol A</i>))	ND	500 μ g- 6 mg	+ (6 mg にお いて)	Fluck, 1976	
細胞形質転換 試験	培養細胞 (BHK 株-21/cl.13 細胞)	Styles' cell transformati on assay	1-10,000 μ g/ml	+ +	Plesner & Hansen, 1983		
<i>in</i> <i>vivo</i>	小核試験	マウス C3H 雄 5 匹/群	ND	経口投与の LD ₅₀ (1,853 mg/kg)の 0、 1/3、1/9、 1/27 (0、約 69、206、618 mg/kg) を強 制経口投与	-	Vujosevic et al., 1986	
			5 日間連続 投与	経口投与の LD ₅₀ (1,853 mg/kg)の 0、 1/3、1/9、 1/27 (0、約 69、206、618 mg/kg) を強 制経口投与	-		

CHL 細胞：チャイニーズハムスター肺細胞

+: 陽性; -: 陰性; (+): 弱い陽性; ND: データなし

7.3.7 発がん性

ヘキサメチレンテトラミンの実験動物に対する発がん性試験結果を表 7-8 に示す。

a. 経口投与

雌雄の CTM マウスにヘキサメチレンテトラミン 5.0% (12.5 g/kg/日相当) を含む飼料を 30 週間与えた試験 (媒体対照群設定なし) と、0、0.5、1.0% (0、1.25、2.5 g/kg/日相当) を含む水を 60 週間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Porta et al., 1968)。

雌雄の SWR マウス及び、雌雄の C3Hf/Dp マウスにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当) を含む水を 60 週間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Porta et al., 1968)。

雌雄の NMRI/Han マウスにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (0、1,500 mg/kg/日相当) を含む飼料を 24 か月与えた試験で、投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった (Kewitz, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、40%水溶液 (0、400 mg/kg/日相当)を 333 日間、強制経口投与した試験で、被毛の黄色化以外に、体重及び肉眼的所見について投与に関係する影響はなく、腫瘍の発生はみられなかった (Brendel, 1964)。なお、原著には検査した器官についての詳細な記載はない。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、1.0% (雄:0、1,500~2,000 mg/kg/日、雌:0、2,000~2,500 mg/kg/日相当) を含む水を 104 週間与えた試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Porta et al., 1968)。

雌雄の SD ラットにヘキサメチレンテトラミン (総投与量:1 匹あたり 5,000 mg) を 50 週間飲水投与した試験で、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Lijinski and Taylor, 1977)。

雌雄の Wistar ラットにヘキサメチレンテトラミン 0、0.16 % (0、100mg/kg/日 相当) を含む飼料を生涯にわたって与えた試験で、ヘキサメチレンテトラミンの投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Natvig et al., 1971)。

b. 経皮投与

マウスに、ヘキサメチレンテトラミンを 0、1.5%含むクロロホルム溶液を 300 日間、経皮投与した試験で、悪性腫瘍は誘発されなかった (Kewitz, 1966)。ただし、未発表論文であるため、詳細は不明である。

c. 皮下投与

10 日齢の雌雄の CTM マウス及び Wistar ラットに、ヘキサメチレンテトラミン 30%溶液 (媒体対照群設定なし、5,000 mg/kg 相当) を 5 日おきに、計 5 回 (総投与量: 25,000 mg/kg) 皮下投与した試験で、マウスでは 110~130 週齢まで、ラットでは 2 年間観察した結果、投与に関連した腫瘍の発生はみられなかった (Porta et al., 1968)。

ラットにヘキサメチレンテトラミンを実験当初は 9~23% (なかばから 35~40%) 溶液を 1~2 mL、週 1~2 回、約 470 日間皮下投与した試験で、生存例は 20 匹中 14 匹であり、そのうち注射部位に肉腫がみられたものは 7 例であった (Watanabe and Sugimoto, 1955)。

以上、マウス及びラットを用いた経口及び経皮投与による、数多くの発がん性試験が報告されているが、発がん性を示す証拠は得られておらず、ヘキサメチレンテトラミンが発がん性を有する物質である可能性は低いと考えられる。

国際機関等ではヘキサメチレンテトラミンの発がん性を評価していない (ACGIH, 2004; IARC, 2004; U.S.EPA, 2004; U.S.NTP, 2002; 日本産業衛生学会, 2004)。

表 7-8 ヘキサメチレンテトラミンの発がん性試験結果

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献		
マウス CTM 雌雄	経口投与 (混餌)	30 週間	媒体対照群設定 なし、5.0% (12.5 g/kg/日相 当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Porta et al., 1968		
マウス CTM 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、0.5、1.0 % (0、1.25、2.5 g/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Porta et al., 1968		
マウス SWR 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Porta et al., 1968		
マウス C3Hf/Dp 雌雄	経口投与 (飲水)	60 週間	0、1.0% (0、2.5 g/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Porta et al., 1968		
マウス NMRI/Ha n 雌雄 30 匹/群	経口投与 (混餌)	24 か月	0、1.0% (0、1,500 mg/kg/ 日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Kewitz, 1966		
ラット Wistar 雌雄 15 匹/群	強制経口 投与	333 日間	0、40% (0、400 mg/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Brendel, 1964		
ラット Wistar 雌雄 48 匹/群	経口投与 (飲水)	104 週間	0、1.0% (雄:1,500-2,000 mg/kg/日、 雌:2,000-2,500 mg/kg/日 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Porta et al., 1968		
ラット SD 雌雄 30 匹/群	経口投与 (飲水)	50 週間	0.2% NaNO ₂ の 添加にかかわらずヘキサメチ レンテトラミン 0.1% (総投与量:5,000 mg/匹)	投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった	Lijinski & Taylor, 1977		
ラット Wistar 雌雄 16 匹/群	経口投与 (混餌)	一生(自然 死するま で)	0、0.16% (0、100 mg/kg/ 日 相当)	雄 (%)	0	0.16	Liebert, 1992; Natvig et al., 1971
				新生物	1/16	2/16	
				雌 (%)	0	0.16	
				新生物	0/16	1/16	
				投与に関連する腫瘍の発生はみら れなかった			

動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス	経皮投与	300 日間	0、クロロホルム中に 1.5%濃度のヘキサメチレンテトラミンを毎日塗布	腫瘍の発生はみられなかった	Kewitz, 1966
マウス CTM 雌雄 10 日齢 雄:39 匹 雌:44 匹	皮下投与	5 日おきに投与 (全 5 回、25,000 mg/kg)	媒体対照群設定なし、ヘキサメチレンテトラミン 30%溶液 (5,000 mg/kg 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった	Porta et al., 1968
ラット Wistar 雌雄 10 日齢 20 匹/群	皮下投与	5 日おきに投与 (計 5 回、25,000 mg/kg)	媒体対照群設定なし、ヘキサメチレンテトラミン 30%溶液 (5,000 mg/kg 相当)	投与に関連する腫瘍の発生はみられなかった	Porta et al., 1968
ラット 20 匹	皮下投与 (左側背部に皮下注射した。ヘキサメチレンテトラミン注射直前に 0.1%ギ酸を 0.5cc 右側背部に注射した)	約 470 日 1-2 回/週	実験当初は 9-23%、なかばから 35-40%溶液を 1-2 mL 注射	生存例:14/20 例 注射部位に肉腫:7/14 例	Watanabe & Sugimoto, 1955

7.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

ヘキサメチレンテトラミンの生体内運命のデータは少ない。

ヘキサメチレンテトラミンの職業暴露を受けた労働者に対するパッチテストの結果では、陽性反応が認められた。また、紅斑、丘疹、そう痒、じん麻疹、及び水腫等のアレルギー性接触皮膚炎、その他、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎と診断結果も報告されていることから、ヘキサメチレンテトラミンはヒトに対し、感作性を有する物質と考えられる。

ヘキサメチレンテトラミンの急性毒性試験の報告は少ないが、ラットでの強制経口投与で 2,000 mg/kg 相当まで全例が生存したとの報告があることから、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上であると判断する。

ヘキサメチレンテトラミンはウサギの皮膚及び眼に対し刺激性がなく、モルモットの試験より皮膚感作性について陽性であると考えられる。

ヘキサメチレンテトラミンの反復投与毒性試験は、1970 年代前後に実施されているが、ラットを使った強制経口投与試験及び混餌試験は、いずれも 1 用量のみの試験であり、また、試験条件及び結果についての詳細が不明のため、データの信頼性を判断できない。したがって、これらの結果をもとに、ヘキサメチレンテトラミンの経口投与下での NOAEL を求めることはできない。なお、調査した範囲内では、ヘキサメチレンテトラミンの吸入暴露試験に関する試験

報告は得られていない。

生殖毒性試験では、ラットにヘキサメチレンテトラミンを飲水投与した試験で、母動物に体重の減少がみられたが、児動物には影響はみられず、その他の試験で、母動物、児動物共にヘキサメチレンテトラミンによる影響はみられなかった。発生毒性では、ラットやイヌにヘキサメチレンテトラミンを強制経口または混餌投与した試験があり、イヌで生存率のわずかな低下や体重減少がみられているが、奇形は両動物ともみられていない。JECFA は本試験でみられた 1,250 ppm 群のイヌ出生児における生存率のわずかな低下、体重減少を影響と評価し、本試験における発生毒性の NOEL を 600 ppm (15 mg/kg/日相当) としている。

遺伝毒性については、*in vitro* の試験結果には陽性と陰性の報告があり、*in vivo* の試験では小核試験で陰性の報告がある。厚生労働省は労働安全衛生法に基づく試験を実施し、*in vitro* の 2 つの試験で陽性の結果であったため、ヘキサメチレンテトラミンを「変異原性が認められた既存化学物質」に認定している。*in vitro* での DNA 損傷試験及び細胞形質転換試験で、陽性の結果が得られているが、染色体異常試験では陰性の結果も得られている。また、復帰突然変異試験で弱い陽性もみられるが、陰性も示している。*in vivo* での小核試験は陰性の結果を示している。入手できたデータからは、弱い変異原性は予測されるものの、遺伝毒性の有無については判断できない。

実験動物において、ヘキサメチレンテトラミンの投与による発がん性はみられていないため、発がん性を有する可能性は低いと判断する。なお、国際機関ではヘキサメチレンテトラミンの発がん性を評価していない。

文 献 (文献検索時期 : 2004 年 4 月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2004) TLVs and BEIs.
- Andrews, A.W., Fornwald, J.A. and Lijinsky, W. (1980) Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 237-244.
- Balato, N., Cusano, F., Lembo, G. and Ayala, F. (1986) Ethylenediamine dermatitis. *Contact Dermatitis*, **15**, 263-265.
- Baldermann, K.H. and Roehrborn, T.M. (1967) Mutagenitätsuntersuchungen mit tryptaflavin und hexamethylenetetramin am Sauger in vivo und in vitro. *Humangenetik*, **4**, 112-126.
- Berglund, F. (1966) Unpublished report (JECFA, 1974 から引用)
- Bodik, I., Derco, J. and Drtil, M. (1991) Hexamethylenetetraamine removal in single-sludge activation system. *Std. Environ. Sci.*, 71-76.
- Brendel, R. (1964) Untersuchungen an Ratten zur Vertraglichkeit von Hexamethylenetetramin. *Arzneimittel-Forsch.*, **14**, 51-53.
- CIR, Cosmetic Ingredient Review (1992) Final Report on the Safety Assessment of Methenamine. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **11**, 531-558.
- Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G. and Carere, A. (1984a) In vitro mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products. *Toxicol. Lett.*, **23**, 307-313.
- Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G. and Carere, A. (1984b) Mutagenicity studies in a tyre plant: in-vitro activity of urine concentrates and rubber chemicals. *IARC Sci. Publ.*, **59**, 289-295.
- Crebelli, R., Paoletti, A., Fanlcone, E., Aquilina, G., Fabri, G. and Carere, A. (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Brit. J. Ind. Med.*, **42**, 481-487.
- Cronin, H.J. (1924) Hexamethylenamin poisoning in the rubber industry. *JAMA*, **83**, 250-251.
- Degussa, A.G. (1984a) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Degussa, A.G. (1984b) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Degussa, A.G. (1985) Unpublished data. (EU:IUCLID,2000 から引用)
- Dreyfors, J.M., Jones, S.B. and Sayed, Y. (1989) Hexamethylenetetramine: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **50**, 579-585.
- EU, European Union (2000) IUCLID, International Uniform Chemical Information Database, Ver.3.1.1.
- Fluck, E.R., Poirier, L.A. and Ruelius, H.W. (1976) Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E.coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem.-Biol. Interact.*, **15**, 219-231.
- Gamble, J.F., McMichael, A.J. Williams, T. and Battigelli, M. (1976) Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenol-formaldehyde type resin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **37**, 499-513.
- Geiger, D.L., Call, D.J. and Brooke, L.T. (1988) Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (*Pimephales promelas*), Vol. 4. Center for Lake Superior Environmental Stud.,

¹⁾ データベースの検索を 2004 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。

- Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI I:355.
- Gelfond, H.H. (1963) Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J. Allergy*, **34**, 374-381.
- Hayakawa, R., Arima, Y., Hirose, O. and Takeuchi, Y. (1988) Allergic contact dermatitis due to hexamethylenetetramine in core molding. *Contact Dermatitis*, **18**, 226-228.
- Holness, D.L. and Nethercott, J.R. (1997) Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis*, **36**, 207-211.
- Hurni, H. and Ohder, H. (1973) Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in Beagle dogs. *Food Cosmet. Toxicol.*, **11**, 459-462.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (<http://www.iarc.fr> から引用).
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2002) ICSC, International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- JECFA (1973) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Hexamethylenetetramine (<http://jecfa.ilsa.org/search.cfm> から引用).
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1974) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agent. WHO FOOD ADDITIVES SERIES NO.5.
(<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je10.htm> から引用)
- Kabara, J.J. (1984) *Cosmetic and Drug Preservation Principles and Practice*. 615, 644-645.
- Kallus, T., Hensten-Pettersen, A. and Mjor, I.A. (1983) Tissue response to allergenic leachables from dental materials. *J. Biomed. Mat. Res.*, **17**, 741-755.
- Kewitz, H. (1966) Unpublished report. (JECFA, 1974 から引用)
- Krasovskii, G.N. and Fridyland, S.A. (1967) *Prom.Zagryaz.Vodoemov*, **8**, 140-155. (原著入手不可)
- Liebert M.A. (1992) Final report on the safety assessment of methenamine. *Journal of the American College of Toxicology.*, **11**, 531-557.
- Lijinski, W. and Taylor, H.W. (1977) Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance. *Food Cosmet. Toxicol.*, **6**, 269.
- Linden, E., Bengtsson, B.E. Svanberg, O. and Sundstrom, G. (1979) The acute toxicity of 78 chemicals and pesticide formulations against two brackish water organisms, the bleak (*Alburnus alburnus*) and the harpacticoid. *Chemosphere*, **8**, 843-851.
- Low, I. and Mitchell, C. (1985) Respiratory disease in foundry workers. *Br. J. Ind. Med.*, **42**, 101-105.
- Lyman, W.J., Reel, W. F. and Rosenblatt, D. H. (1990) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behavior of Organic Compounds*. Amer. Chem. Soc., Washington, DC. (U.S. NLM: HSDB, 2004 から引用)
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. *Chemosphere*, **24**, 695-717.

- MacPhee, C. and Ruelle, R. (1969) Lethal effects of 1888 chemicals upon four species of fish from western North America. Univ.of Idaho Forest, Wildl.Range Exp.Station Bull.No.3, Moscow, ID :112 p.
- Malorny, G. (1966) Unpublished report. (JECFA, 1974 から引用)
- Merck (2001) The Merck Index, 13th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merget, R., Topcu, M., Friese, K., Vormberg, R., Fuchs, T., Raulf-Heimsoth, M. and Breitstadt, R. (1999) A cross-sectional study of workers in the chemical industry with occupational exposure to hexamethylenetetramine. *Int.Arch.Occup.Environ.Health*, **72**, 533-538.
- Monson, R.R. and Fine, L.J. (1978) Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J. Nat. Cancer Inst.*, **61**, 1047-1053.
- Natvig, H., Andersen, J. and Rasmussen, E.W. (1971) A contribution to the toxicological evaluation of hexamethylenetetramine. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **9**, 491-500.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Painter, H.A. and King, E.F. (1986) The need for applying stability tests in biodegradability assessments. *Chemosphere*, **15**, 471-478.
- Plesner, B.H. and Hansen, K. (1983) Formaldehyde and hexamethylenetetramine in Styles' cell transformation assay. *Carcinogenesis*, **4**, 457-459.
- Porta, G.D., Cabral, J.R. and Parmiani, G. (1970) Studio Della Tossicità Transplacentare E Di Cancerogenesi In Ratti Trattati Con Esametilentetramina. *Tumori.*, **56**, 325-334.
- Porta, G.D., Colnaghi, M.I. and Parmiani, G. (1968) Non-carcinogenicity of hexamethylenetetramine in mice and rat. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **6**, 707-715.
- Rannug, A., Rannug, U. and Ramel, C. (1980) Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurames and dithiocarbamates. *Prog. Clin. Biol. Res.*, **141**, 407-419.
- Roehrborn, G. and Vogel, F. (1967) Mutationen durch chemische Einwirkung bei Sauger und Mensch. *Dt. Med. Wochenschr.*, **92**, 2315-2321.
- Shimizu, H. Suzuki, Y. Takemura, N. Goto, S. and Matsushita, H. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health*, **27**, 400-418.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) AopWin Estimation Software, ver. 1.90, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) BcfWin Estimation Software, ver. 2.14, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2004) PcKocWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.

- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2004) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用)
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2002) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, STN online.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Ueno, S. and Ishizaki, M. (1984) Mutagenicity of organic rubber additives. *Jpn. J. Ind. Health.*, **26**, 147-154.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Vujosevic, M., Zivkovic, S. and Fister, S. (1986) In vivo mammalian bone marrow cytogenetic test (chromosomal analysis)-results of testing. *Acta Vet. (Beograd).*, **36**, 91-94.
- Walton, J.R. and Davis, E.M. (1980) Toxicology and fate of selected industrial chemicals in aquatic ecosystems. University of Texas, School of Public Health, Inst. of Environ. Health, Houston, TX:91.
- Watanabe, F. and Sugimoto, S. (1955) Study in the carcinogenicity of aldehyde. 2nd report. Seven case of transplantable sarcomas of rats appearing in the areas of repeated subcutaneous injections of urotropin. *Gann*, **46**, 365.
- Wickramaratne, G.A. (1987) The Chernoff-Kavlock assay :its validation and application in rats. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, **7**, 73-83.
- 上野清一、石崎睦雄 (1984) 有機ゴム添加剤の変異原性. *産業医学.*, **26**, 147-154.
- 化学工業日報社 (2003) 2003 年版化学工業年鑑.
- 化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書—PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響—, 平成 12 年度通商産業省委託研究.
- 化学物質評価研究機構 (2004) 調査資料 (未公表).
- 環境省 (2003a) ヘキサメチレンテトラミンの藻類 (*Selenastrum capricornutum*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-1, 2003 年 5 月 30 日).
- 環境省 (2003b) ヘキサメチレンテトラミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する急性遊泳阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-2, 2003 年 5 月 30 日).
- 環境省 (2003c) ヘキサメチレンテトラミンのオオミジンコ (*Daphnia magna*) に対する繁殖阻害試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-3, 2003 年 9 月 30 日).
- 環境省 (2003d) ヘキサメチレンテトラミンのヒメダカ (*Oryzias latipes*) に対する急性毒性試験 (三菱化学安全科学研究所, 試験番号: A020367-4, 2003 年 6 月 30 日).
- 経済産業省 (2003) 化学物質の製造・輸入に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/sitei/kakuhou.htm から引用).
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 経済産業省 (2004) 化管法第 11 条に基づき開示されたファイル記録事項 (排出年度: 平成 14 年度、平成 13 年度 (修正版)).

経済産業省，環境省（2003）特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成13年度〉（http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/13_pdf/13shukeikekka2.htm に記載あり）。

経済産業省，環境省（2004a）特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について〈排出年度：平成14年度〉（http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14shukeikekka.htm に記載あり）。

経済産業省，環境省（2004b）平成14年度PRTR届出外排出量の推計方法等（http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/kohyo/14_pdf/14todokedegaisanshutudata.htm に記載あり）。

厚生労働省（2001），労働省基安化発第12号。（平成13年3月30日）。

後藤稠、池田正之、原一郎編（1991）産業中毒便覧・増補版，**26**, 1350.

社団法人 化学物質安全・情報センター，JETOC（2005）労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質 変異原性試験データ集 補遺3版，189-227.

製品評価技術基盤機構（2003）化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成14年度研究報告書（新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業）。

製品評価技術基盤機構（2004）化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成15年度研究報告書（新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業）。

製品評価技術基盤機構（2005）化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成16年度研究報告書（新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業）。

通商産業省（1979）通商産業公報（1979年12月25日），製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報。（<http://www.nite.go.jp> から引用）

日本化学工業協会（2003）（社）日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによるPRTRの実施について—2003年度化学物質排出量調査結果—（2002年度実績）。

日本産業衛生学会（2004）許容濃度等の勧告（2004年度），産衛誌，**46**, 124-148.

有害性評価実施機関名，有害性評価責任者及び担当者一覧

有害性評価実施機関名：財団法人化学物質評価研究機構

有害性評価責任者及び担当者

有害性評価責任者	高月 峰夫
有害性評価担当者	
1. 化学物質の同定情報	林 浩次
2. 一般情報	林 浩次
3. 物理化学的性状	林 浩次
4. 発生源情報	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
5. 環境中運命	林 浩次
6. 生態影響評価	野坂 俊樹
7. ヒト健康影響評価	石井 かおり

有害性評価書外部レビュー一覧

環境中の生物への影響 (6章)

大嶋 雄治 九州大学 農学研究院生物機能科学部門

ヒト健康への影響 (7章)

山下 敬介 広島大学大学院 解剖学・発生生物学研究室

改訂記録

2005年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.1.0 に基づき原案作成

2006年 3月 Ver.0.4 初期リスク評価指針 ver.2.0 に基づく修正、及び新たな情報の追加

2006年 10月 Ver.1.0 経済産業省 化学物質審議会管理部会・審査部会

第27回安全評価管理小委員会審議了承